

Title	Pericyte-derived bone morphogenetic protein 4 underlies white matter damage after chronic hypoperfusion(Abstract_要旨)
Author(s)	Uemura, Maiko
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2017-09-25
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k20669
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	上村 麻衣子
論文題目	Pericyte-derived bone morphogenetic protein 4 underlies white matter damage after chronic hypoperfusion (慢性脳低灌流により脳血管周皮細胞から BMP4 の発現が亢進し、白質障害を誘導する)		
(論文内容の要旨)			
【目的】			
脳小血管病 (subcortical small vessel disease: SVD) は、広範な白質障害と細動脈硬化を特徴とする血管性認知症である。遺伝性 SVD の CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) では Transforming Growth Factor beta 1 (TGF β 1) のシグナル伝達異常が病態に関るが、TGF β スーパーファミリーの一つである Bone Morphogenetic Protein (BMP) ファミリーと孤発性 SVD との関連は明らかでない。そこで、孤発性 SVD における BMP ファミリーのシグナル伝達異常の有無、及び白質障害との関連を調べた。			
【方法】			
(1) ヒト剖検脳 (SVD 7 例、アルツハイマー病 6 例、対照群 6 例) の前頭葉切片に、TGF β 1 と BMP (BMP2/BMP4/BMP6/BMP7/BMP9) の抗体で免疫染色を行い、発現の差を確認した。			
(2) 培養細胞実験で、脳血管由来の周皮細胞に虚血負荷をかけた。また周皮細胞、内皮細胞、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (Oligodendrocyte Precursor Cell: OPC) に BMP を処置した。			
(3) 野生型マウスに両側総頸動脈狭窄 (Bilateral Common Carotid Artery Stenosis: BCAS) を施して慢性脳低灌流マウスモデルを作製し、BMP の動態を確認した。さらにこのマウスモデルに浸透圧ポンプを用いて noggin (BMP 受容体拮抗物質) を持続脳室内投与し、脳白質の状態を確認した。			
【結果】			
(1) ヒト剖検脳の免疫染色を行った結果、SVD 患者の白質内の脳血管周皮細胞で BMP4 の発現が亢進していた。BMP4 の発現量は白質障害の程度と相関していた			
(2) 虚血負荷をかけた脳血管周皮細胞では、BMP4 mRNA の発現亢進を認めた。BMP4 で処置した小血管系細胞 (内皮細胞と周皮細胞) では増殖が促進した。また初代培養 OPC を BMP4 で処置すると、OPC はアストロサイトへ形質転換し、OPC 自身の増殖は抑制された。OPC からオリゴデンドロサイトへ分化する過程においても、BMP4 はアストロサイトへ変化させ、オリゴデンドロサイトへの分化を阻害した。			
(3) BCAS マウスの脳血管周皮細胞では、BMP4 の発現が亢進した。BCAS マウスでは白質障害とともにアストロサイトが増殖した。予め BMP4 拮抗物質を持続脳室内投与しておくと、アストロサイトの増殖抑制とオリゴデンドロサイト数の改善を認めた。			
【結論】			
慢性脳低灌流状態では脳血管周皮細胞の BMP4 発現が亢進する事、BMP4 は血管新生を促す一方で、アストロサイトを増殖させ、OPC の増殖・分化を抑制する事が明らかとなった。BMP4 拮抗物質の投与は、慢性脳低灌流における白質障害を改善させ、SVD の治療として有望であることが示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、ヒト剖検脳を用いて、孤発性脳小血管病患者の脳血管周皮細胞で Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) の発現が亢進している事を明らかにした。また、細胞培養を用いて、脳血管周皮細胞に虚血負荷をかけると、虚血時間依存的に BMP4 の発現が亢進する事、BMP4 は血管系細胞の増殖を促す一方で、オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖や分化を阻害し、アストロサイトへ形質転換させる事を明らかにした。さらに、野生型マウスの両側総頸動脈を狭窄させて慢性脳低還流状態とし、脳血管周皮細胞で BMP4 の発現が亢進する事を確認した。この慢性脳低灌流モデルマウスでは脳内の白質障害とアストロサイトの増殖が起こるが、浸透圧ポンプを用いて予め BMP4 拮抗物質を持続脳室内投与しておくと、慢性脳低灌流モデルマウスの白質障害は改善し、アストロサイトの増殖も抑制された。</p> <p>以上の研究は脳小血管病のメカニズムの解明に貢献し、治療法開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 8 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			